

Institut d'anatomie pathologique de l'Université de Bâle

Directeur: Professeur *A. Werthemann*

Travail fait sous la direction du Professeur *F. Roulet*

Notions générales sur le réticulosarcome des ganglions lymphatiques et des formations lymphoïdes

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Bâle
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

par

Charles-Alexandre SCHILD

de Neuchâtel



1949

Editeurs S. Karger S.A., Bâle

Thèse acceptée par la Faculté de Médecine de l'Université de
Bâle sur préavis de Monsieur le Professeur *F. Roulet*.

Date de la promotion: 9 juillet 1948.



Tirage à part de *Oncologia*, Vol. II, No. 1 (1949)

I. Introduction

Il n'est peut-être pas inutile d'esquisser dans ses grandes lignes l'histoire du réticulosarcome. *Goormaghtigh* (1925) le premier, reconnut dans certaines tumeurs primaires des ganglions lymphatiques des cellules dont la structure se rapprochait nettement de celle des cellules réticulo-endothéliales. Puis *Oberling* (1928) décrivit plusieurs tumeurs de la moelle osseuse qu'il appela réticulosarcomes et qu'il considéra comme des néoplasmes propres au tissu réticulo-endothélial; il pensa que ceux-ci étaient de même nature que les tumeurs décrites par *Goormaghtigh* et crut pouvoir affirmer que le sarcome d'Ewing n'était autre qu'un réticulosarcome de la moelle osseuse. Le tissu réticulo-endothélial fut également incriminé par *Roulet* (1929) pour être à l'origine de tumeurs primaires des ganglions lymphatiques auxquelles il donna le nom de «Retothelsarkom». Mais tandis que pour *Goormaghtigh* les cellules matricielles étaient simplement les cellules du tissu réticulo-endothélial et qu'*Oberling* pensait plus précisément à la cellule réticulaire jeune et indifférenciée, *Roulet* affirma qu'histogénétiquement il fallait voir le point de départ de ces néoplasmes dans les éléments cellulaires bien différenciés qui tapissent le réseau fibrillaire du tissu réticulo-endothélial.

Pour mieux comprendre la nature du réticulosarcome, il faut revenir à la morphologie et à l'embryologie du tissu lymphatique. Celui-ci pré-

sente au point de vue histologique une charpente conjonctive (capsule, travées etc.) qui n'apparaît que dans certaines unités lymphatiques telles que le ganglion, et des éléments constants comprenant d'une part les cellules de la lignée lymphatique et d'autre part les cellules appartenant au tissu de soutien. Ce dernier est formé premièrement par les cellules réticulaires du stroma lymphatique et secondement par les cellules des sinus; les parois de ceux-ci sont tapissées de cellules endothéliales (*Recklinghausen, Ranvier, Schaffer*) et dans leur lumière s'enchevêtre un réseau de cellules réticulaires. Certains auteurs (*Downey, Orsós*) se refusent à faire ces distinctions classiques et prétendent qu'en réalité il n'existe pas de véritables cellules endothéliales des sinus mais que la paroi de ceux-ci est formée de cellules du reticulum lymphatique déformées, plus précisément aplaties et serrées les unes contre les autres. Mais qu'en est-il du point de vue embryologique? L'ébauche la plus primitive du ganglion est formé par un complexe ou nodule de vaisseaux lymphatiques embryonnaires (*Chievitz, Kling*): entre ceux-ci apparaissent bientôt de nombreuses cellules mésenchymateuses disposées en plages syncytiales; peu à peu ces cellules s'écartent les unes des autres en restant toutefois reliées entre elles par des ponts cytoplasmiques. Au sixième mois de la vie embryonnaire, on voit apparaître à l'intérieur du cytoplasme des fibrilles précollagènes extrêmement fines (*Hellmann*), qui, au fur et à mesure que les cellules s'espacent, s'épaississent, se prolongent dans les ramifications cellulaires et finissent par n'être que les seuls éléments de liaison entre les cellules réticulaires. Ainsi nous nous trouvons en face d'un réseau fibrillaire (rete) que tapissent des cellules à cytoplasme clair dont le noyau présente une membrane très nette ainsi qu'une fine poussière de chromatine: ce sont ces éléments réticulaires que *Roessle* et *Roulet* groupèrent sous le nom de «Rethothel». Quant aux cellules réticulaires sinu-sales, elles ont pour origine les cellules endothéliales des sinus et finissent par produire également des fibrilles argyrophiles. Nous devons à la pathologie de pouvoir faire également certaines constatations intéressantes: en effet, les natures parfaitement distinctes du réticulo-endothéliosarcome d'une part (à disposition et non à origine réticulaire) et d'autre part du réticulosarcome permettent de conclure à la différenciation totale des cellules endothéliales et des éléments réticulaires.

Ajoutons que les auteurs allemands ne sont pas unanimes au sujet de la nomenclature du réticulosarcome: celui-ci correspond en effet au «Retothelsarkom» (*Roulet*), au «Reticulumzellensarkom» et enfin au «Retikelzelsarkom» (*Ahlström*).

II. Classification

Dans son premier travail, *Oberling* avait jeté les bases d'une classification: il considérait la cellule réticulaire primitive comme l'élément matriciel du réticulosarcome indifférencié, dont pouvaient découler aussi bien le réticulosarcome différencié que le réticulo-endothéliosarcome. D'autre part il attribuait à toute cellule réticulaire le pouvoir d'évoluer aussi bien dans le sens myéloïde que lymphatique et en raison de ces qualités, la qualifiait de «totipotente» au point de vue hématologique. *Roulet*, de son côté, distingua trois variétés de réticulosarcome:

- a) un type primitif ou indifférencié (Urtyp),
- b) un type différencié
(ces deux types correspondent aux formes décrites par *Oberling*).
- c) un type «associé», où le néoplasme voisine avec d'autres lésions, qu'il s'agisse de tumeurs (lymphosarcome par exemple) ou de métaplasies leucémiques.

Ahlström finalement, s'en tint à cette dernière classification tout en jugeant nécessaire de mettre à part un «type polymorphe», afin d'écarter définitivement le diagnostic trop imprécis de «Hodgkin atypique». *Oliveira* proposa de reconnaître six groupes de réticulosarcomes en tenant compte de la disposition cellulaire, de la présence ou de l'absence tant de fibrilles que d'un syncytium: l'analyse plus approfondie de ces distinctions subtiles dépasserait le cadre de notre étude; c'est pourquoi nous nous en tiendrons à la classification de *Roulet* complétée par *Ahlström*, que nous allons illustrer d'exemples. Pourtant il faut dire d'emblée que dans les cas que nous avons eu l'occasion d'examiner, nous n'avons que très rarement vu la tumeur primitive et toutes les métastases présenter de façon constante le même type. Il arrive bien plus fréquemment qu'une tumeur d'un certain type donne des métastases d'un type différent, ainsi que l'avait déjà noté *Döring*.

A. *Type primitif* ou *indifférencié* ou *immature*: il est très rare et caractérisé par la disposition des cellules réticulaires en nappes syncytiales sans qu'il y ait jamais production de fibrilles (*Roessle*). Parfois on a l'impression que les cellules s'écartent légèrement et esquissent l'image très grossière d'un réticulum. De toute la collection de réticulosarcomes de l'Institut d'anatomie pathologique de Bâle, je n'ai rencontré aucun cas où le type indifférencié soit commun à toutes les métastases: il va donc falloir se contenter d'un cas où il apparaît ici et là sous forme de plages noyées dans un tissu offrant un aspect nettement différencié.

Cas 1073/42: Il s'agit d'une malade de 71 ans. Fin novembre 1942: amaigrissement remontant à l'été; douleurs abdominales diffuses et intermittentes; inappétence. Début décembre: ictère, urine foncée et selles noires. Température jusqu'à 38°. A l'entrée à l'hôpital*: foie agrandi et bosselé, splénomégalie et météorisme. Examen du sang: bilirubine: 2,49 mg. %; sédimentation: 67/81/105. Formule sanguine: Hb.: 109%. Leucocytes: 10 200 dont: 82,3 % de neutro. segmentés, 6,3 % de neutro. non-segm., 0,7 % d'éosino., 0,7 % de baso., 5,3 % de lympho., 5,0 % de mono. L'état de la malade décline rapidement et l'insuffisance cardiaque finit par causer la mort.

Autopsie (1073/42): Réticulosarcome généralisé à tous les ganglions lymphatiques; petites métastases nodulaires et hyperplasie diffuse de la rate; nombreuses métastases hépatiques; hyperplasie de la moelle osseuse.

Examen microscopique:

Ganglions lymphatiques: Si le tissu lymphatique a presque partout complètement disparu, il subsiste dans certains ganglions quelques travées médullaires, parfois même la capsule et le sinus marginal. D'autre part les ganglions paratrachéaux et bronchiques présentent un tissu franchement tuberculeux. Tous sont envahis par un tissu néoplasique formé de cellules à noyaux clairs, le plus souvent ovales. Ceux-ci mesurent 10-15 μ et contiennent une chromatine pulvérulente, un ou plusieurs nucléoles parfois très foncés; leur membrane est fine mais nettement distincte; les formes géantes sont rares. Il arrive fréquemment qu'on trouve des noyaux à réseau de chromatine épais, présentant des mitoses atypiques. En général les cellules forment un réticulum assez serré. A certains endroits on trouve des nappes syncytiales comprenant 50 à 120 noyaux. Le cytoplasme est pâle, en général homogène, parfois légèrement granuleux. Après imprégnation aux sels d'argent (*Gomori*) on constate l'apparition d'un fin réseau partout où l'on rencontrait un réticulum cellulaire: *seules les plages syncytiales ne présentent aucune trace de formation fibrillaire*: elles seules ont donc les caractéristiques du type primitif (Fig. 1, p. 7).

Foie: notons en passant la stase, l'atrophie des cellules hépatiques ainsi que l'épaississement et l'infiltration lymphocytaire des espaces de Kiernan. Le parenchyme hépatique est envahi par le même tissu néoplasique. Toutefois ici la différenciation est plus marquée: les fibres précollagènes sont nombreuses et forment parfois de grosses mailles dans lesquelles sont comprises de petites nappes syncytiales comptant au

* Je tiens à remercier le Prof. H. Staub qui avec tant d'amabilité m'a autorisé à consulter les archives du service de médecine interne de l'hôpital des Bougeois de Bâle.

maximum 60 noyaux. On peut dire que le type primitif a presque complètement disparu.

Rate: infiltration diffuse: ce sont les mêmes cellules étoilées tapissant un réseau argyrophile assez dense. Ici encore on trouve de rares plages sans production de fibrilles.

Moelle osseuse: actives leucopoïèse et surtout érythropoïèse. Les cellules réticulaires ne présentent aucune atypie: toutefois elles sont relativement nombreuses et très souvent rassemblées en îlots syncytiaux groupant jusqu'à 10 noyaux. Il ne s'agit nullement de réticulosarcomatose mais bien plutôt d'images rappelant celles que l'on rencontre dans les réticuloses.

En résumé nous nous trouvons en présence d'un réticulosarcome en grande partie de type différencié mais donnant en de multiples endroits une image caractéristique pour le type primitif ou immature.

B. Type différencié ou mature: caractérisé avant tout par la formation de fibrilles précollagènes argyrophiles (Roulet, Ahlström). Les cellules adoptent une disposition nettement réticulaire: leur forme est tantôt polygonale, tantôt étoilée, rarement ovale ou ronde. Leur noyau est semblable à celui que l'on voit dans les nappes syncytiales du type indifférencié. Parfois on trouve des cellules géantes à deux ou trois noyaux, qui pourtant ne présentent jamais les monstruosité qu'on verra dans le type polymorphe.

Cas 925/42: Il s'agit d'un malade de 47 ans. En décembre 1941, une analyse des selles donne une réaction positive à la benzidine; sédimentation: 7/8. Le patient de plus en plus fatigué entre le 2. 2. 1942 à l'hôpital des Bourgeois de Bâle (service de médecine interne). Un transit intestinal ne permet pas de conclure certainement à une tumeur de l'intestin grêle (adhérences ?). Examen du sang: Hb. 42%. Erythro.: 3 668 000. Leuco.: 6 000. dont Neutro. segm.: 63%. Neutro. non-segm.: 6%. Eosino.: 3,7 %. Lympho.: 23,3 %. Mono.: 4 %. Patient a- ou subfébrile. Le 13. 8. 1942 une laparotomie exploratrice permet de constater une infiltration diffuse d'une anse supérieure du jejunum avec nombreuses métastases dans le grand épiploon. Diagnostic anatomo-pathologique du prélèvement: réticulosarcome ou carcinome très dissocié. Le malade s'affaiblit rapidement et mourut le 30. 10. 1942. La formule sanguine du 22. 9. donnait: Hb.: 68%. Erythro.: 3 920 000. Leuco.: 4 100 dont: Neutro. segm.: 81,3 %. Neutro. non-segm.: 6,3 %. Eosino.: 1,3 %. Lympho.: 2,3 %. Mono.: 8,7 %.

Autopsie (925/42): Tumeur fortement ulcérée de la deuxième anse jéjunale. Métastases dans le grand épiploon, les ganglions iliaques lombaires, mésentériques et péripancréatiques, dans le foie et les dernières vertèbres thoraciques. Péritonite séro-fibrineuse diffuse.

Examen microscopique:

Jejunum: Muqueuse, sous-muqueuse et musculaire sont méconnaissables, toute la paroi étant infiltrée par un néoplasme en grande partie nécrosé, par ailleurs très dissocié. Dans les endroits encore relativement bien conservés, on constate que les cellules, éloignées les unes des autres, possèdent des prolongements cytoplasmiques ou des contours si déchiquetés qu'on pense immédiatement à une ancienne disposition réticulaire. Quant aux noyaux, ils présentent souvent de gros nucléoles et de nombreuses mitoses atypiques. Leur teneur en chromatine varie: celle-ci forme en général une fine poussière mais parfois aussi de gros filaments. Disons encore qu'ils sont ovales ou ronds, rarement déformés ou segmentés. Une imprégnation à l'argent fait ressortir une trame de fibrilles extrêmement serrée, si bien que chaque cellule est pour ainsi dire enchâssée dans une petite maille (Fig. 2). On rencontre peu de cellules géantes, la tumeur donne bien plutôt une *impression d'uniformité*. La réaction inflammatoire due principalement à la nécrose se manifeste par la présence de nombreux lymphocytes et plasmocytes.

Ganglions lymphatiques: il ne subsiste de leur structure que quelques fragments d'une capsule largement infiltrée. La tumeur, à part de rares petits foyers nécrosés, est formée d'un vaste réticulum cellulaire se combinant admirablement avec le réseau des fibrilles argyrophiles. Les cellules géantes sont peu nombreuses. Il n'y a nulle part de tissu granulomateux.

Foie: petites métastases nodulaires également de type différencié avec nécrose centrale.

Rate: forte stase. A faible grossissement, on est immédiatement frappé par des plages claires entourées d'une étroite ceinture lymphocytaire. La capsule et les travées sont intactes. A un plus fort grossissement, on constate que ces plages sont formées par une forte prolifération syncytiale de cellules réticulaires, qui enveloppent comme un manchon l'artériole centrale. Les noyaux ne présentent ni pycnose ni mitose atypique; à certains endroits, les cellules s'infiltrant nettement dans la pulpe rouge sous forme de coulée ou de petits bourgeons.

Roulet a étudié le comportement de la rate dans quelques cas de réticulosarcome généralisé, dont celui que nous venons d'étudier. Il considère ces zones de prolifération réticulaire limitées aux seuls follicules «comme un type de métastase spécial, histo-homologue, comparable à celui que l'on retrouve dans la lymphosarcomatose et dans les leucémies».

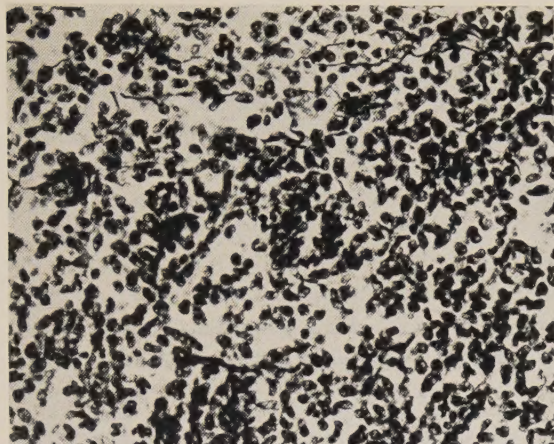


Fig. 1. Ganglion lymphatique (cas 1, autopsie 1073/42). Type indifférencié: vaste plage syncytiale sans production fibrillaire. A la périphérie, légère différenciation du néoplasme en type mature: quelques rares fibres argyrophiles. (Gomori; gross.: 280×1)

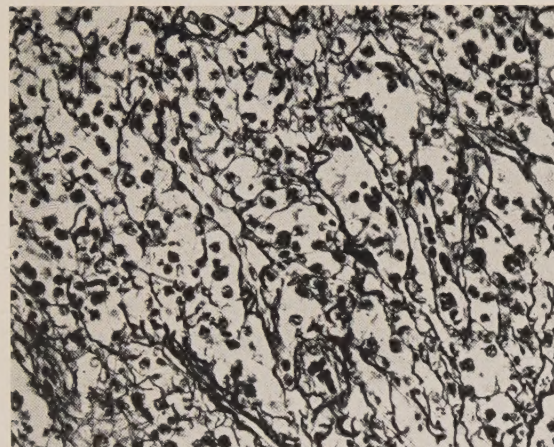


Fig. 2. Jejunum (cas 2, autopsie 925/42). Type différencié: trame fibrillaire relativement dense. (Gomori; gross.: 280×1)

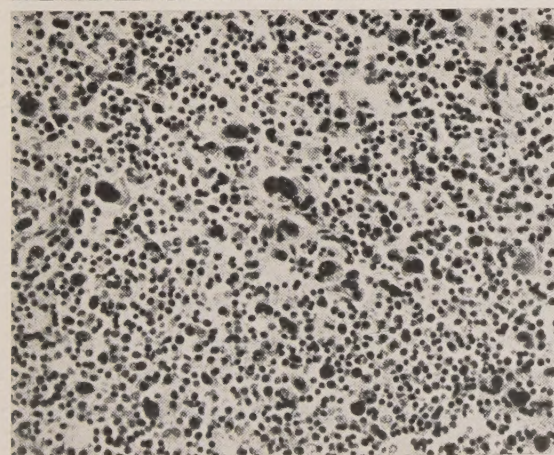


Fig. 3. Ganglion mésentérique (cas 3, autopsie 569/39). Type polymorphe nombreuses monstruosités cellulaires. (Hémalun-éosine; gross.: 160×1)

La moelle osseuse n'a pas été prélevée à l'autopsie.

C. *Type polymorphe (Ahlström)*: la cellule ronde ou ovale que nous avons déjà vue dans le type différencié, y voisine avec des cellules géantes à un ou plusieurs noyaux entassés les uns sur les autres et en général pycnotiques. On y rencontre également un grand nombre de formes monstrueuses, le tout offrant un aspect des plus désordonnés. Quant au réseau fibrillaire, il n'offre plus la belle régularité qu'on voit dans le type précédent (*Ahlström*).

Cas 569/39: Il s'agit d'une femme de 61 ans. Début février 1939: douleurs épigastriques, inappétence et faiblesse générale. Fin avril, douleurs plus intenses se propageant jusque dans la région inguinale droite. Ictère avec selles grises et urines foncées. Le 29. 4. 1939 admission à l'hôpital. Légère adénopathie supra-claviculaire: biopsie et diagnostic de réticulosarcome. Cachexie progressive et évolution rapide. Sédimentation: 83/116/128. Pas de formule sanguine.

Autopsie (569/39): Réticulosarcome des ganglions rétropéritonéaux (principalement à droite) avec infiltration massive de l'estomac, du rein droit, des ganglions pancréatiques et mésentériques. Infiltration des plaques de Peyer. Tuméfaction et petites nécroses circonscrites du parenchyme hépatique. Dégénérescence graisseuse du myocarde. Oedème pulmonaire... etc.

Examen microscopique:

Ganglions lymphatiques: la tumeur est formée de cellules dont l'aspect aussi bien que la disposition attestent l'origine réticulaire. Des cellules néoplasiques telles que nous en avons vues dans le type différencié sont les éléments les plus répandus. Mais on est immédiatement frappé par le nombre considérable de noyaux pycnotiques et de mitoses atypiques. D'autre part dans chaque champ oculaire, on voit de nombreuses cellules géantes. Parmi celles-ci on distingue des cellules à un ou plusieurs noyaux rappelant en traits plus grossiers ceux que nous avons déjà rencontrés dans les cellules néoplasiques du type précédent; quelques noyaux mesurent plus de 25 μ ; ils sont souvent entassés au centre de la cellule dont le cytoplasme contient de nombreuses vacuoles. D'autres cellules géantes présentent des monstruosités étonnantes: noyaux très foncés à contours irréguliers, parfois lobés ou presque déchiquetés; la chromatine est disposée en trainées épaisses ou en taches noires. Toutes ces cellules géantes rappellent jusqu'à un certain point celles du type de Sternberg: elles sont toutefois plus volumineuses et la monstruosité nucléaire y est plus accen-

tuée (Fig. 3, p. 7). La disposition des autres cellules est nettement réticulaire. Le réseau fibrillaire est fin, régulier dans les zones se rapprochant du type différencié; par contre il s'épaissit légèrement et se fragmente là où domine le polymorphisme. Si à certains endroits on note l'apparition de travées fibreuses ainsi que des phénomènes de hyalinisation, il n'est pourtant jamais possible de parler de véritable granulome; d'autre part disons encore que les polynucléaires éosinophiles font défaut et qu'il n'existe pas de nécroses comparables à celles qu'on rencontre dans le lymphogranulome de *Paltauf-Sternberg* (maladie de Hodgkin). Il est intéressant d'ajouter que ce polymorphisme ne se retrouve pas dans tous les ganglions lymphatiques; dans certains le type différencié domine nettement.

Tractus gastro-intestinal: il présente en de nombreux endroits une infiltration totale de la paroi par des métastases où le polymorphisme n'est pas aussi accusé que dans la plupart des ganglions lymphatiques. En gros la tumeur offre pourtant le même aspect.

Muscle ilio-psoas: il est envahi par des métastases de même nature que celles de l'intestin. Nous les retrouvons également dans les loges rénales; elles infiltrent en partie la capsule et à droite particulièrement contiennent une forte proportion de cellules géantes.

Rate: elle présente une stase de moyenne importance. Dans les follicules on rencontre parfois de très grosses cellules réticulaires qui atteignent jusqu'à presque trois fois leur grandeur normale; leur noyau est lobé, très grand, son nucléole volumineux et sombre, le réseau de chromatine grossier: on peut attribuer à ces éléments un caractère néoplasique.

Moelle osseuse: pas de prolifération ni de formes pathologiques des cellules réticulo-endothéliales.

D. *Type associé*: le réticulosarcome y voisine avec d'autres manifestations morbides du système hémopoïétique. Comme parmi les 23 cas de réticulosarcome que nous avons revus, nous n'avons pas rencontré cette variété, nous nous voyons obligé de citer des exemples tirés de la littérature. Ainsi le réticulosarcome peut se trouver combiné avec:

- 1^o une leucémie à myélocytes: *Roulet* (1929), *Benecke* (1940).
- 2^o une leucémie à lymphocytes: *Roulet* (1932), *Ungar* (1933), *Richter* (1933), *Ahlström* (1938).
- 3^o une leucémie à monocytes: *Carciun* et *Ursu* (1933).

4° un myélosarcome: *Waugh* (1934).

5° un lymphosarcome: *Ghon* et *Roman* (1916), *Kundrat* (1893).

III. Considérations générales

De 1938 à 1945, sur 9420 autopsies faites à l'institut d'anatomie pathologique de l'Université de Bâle, on a trouvé 23 réticulosarcomes; d'autre part pendant ces mêmes années, le nombre total des sarcomes fut de 95, celui de tous les néoplasmes de 2080. Ainsi, environ un sarcome sur quatre était un réticulosarcome. Pour 14 femmes, 9 hommes en furent atteints. Nous trouvons 14 réticulosarcomes chez des gens de plus de 60 ans, 4 pour une catégorie de gens de 50 à 60 ans, 3 pour une autre groupant ceux de 40 à 50 ans, 1 chez une jeune fille de 17 ans et enfin 1 chez un bébé de 8 mois.

Quant à la *localisation primaire*, nous avons les résultats suivants:

- a) l'amygdale, le foie et le col du fémur furent chacun une fois le point de départ du néoplasme,
- b) nous constatons 4 réticulosarcomes primaires du tractus gastro-intestinal,
- c) il y eut 10 réticulosarcomes primaires des ganglions lymphatiques (une fois des axillaires et 9 fois des abdominaux), et
- d) 6 cas de réticulosarcome généralisé dont on peut admettre qu'ils ont pour origine des ganglions lymphatiques.

Si l'on veut classer ces différentes cas au *point de vue histologique*, on se heurte d'emblée à de grandes difficultés. En effet, mis à part certains cas de réticulosarcome qui présentent toujours le même aspect histologique et que pour cette raison on a qualifiés de systématisés, il est rare qu'un type de réticulosarcome se répète invariablement dans toutes les métastases; on trouvera bien plutôt des organes où tel type domine, alors que la tumeur primaire ou la métastase voisine sont d'un type différent. La distinction est relativement aisée quand il s'agit d'examiner une biopsie, mais si l'on considère un cas dans son ensemble et par là-même dans sa complexité, on peut se demander s'il faut le classer uniquement d'après le caractère de la tumeur primaire ou plus généralement d'après le type dominant. Comme il est souvent difficile de reconnaître exactement le siège primitif du réticulosarcome, nous préférons dire simplement que sur nos 23 cas, le type différencié domine dans 15, le type polymorphe dans 8.

Partant de l'étude de quelques cas, *Oberling* avait affirmé qu'il fallait au *point de vue histogénétique* « considérer les sarcomes d'Ewing comme des réticulosarcomes de la moelle osseuse ». Admettant d'autre part que ces néoplasmes étaient capables de se différencier, il a établi un schéma où la cellule réticulaire jeune et indifférenciée est à l'origine non seulement d'éléments plus différenciés (endothéliaux par exemple) mais aussi des lignées myéloïde et lymphatique; à chaque stade correspond une tumeur plus ou moins évoluée (depuis le réticulosarcome primitif jusqu'au myélosarcome et au lymphosarcome), *Craciun* et *Ursu* attribuèrent ces mêmes caractères aux réticulosarcomes adénoïdes tandis qu'*Huquenin Verniès* et *Denniel* les observèrent également dans les métastases. N'ayant jamais constaté ces phénomènes, *Roessle*, *Roulet* et *Apitz* veulent voir dans la cellule réticulaire un élément parfaitement différencié ne pouvant reprendre des fonctions que seul possède son ancêtre, la cellule mésenchymateuse indifférenciée. Ces divergences d'opinion ne sont d'ailleurs qu'un aspect d'un problème plus complexe qui aujourd'hui est encore loin d'être résolu: celui de l'origine des cellules sanguines et de leur rapport avec le système réticulo-endothélial. Les partisans d'une « *origine unitaire* » pensent que la cellule réticulaire jeune a précisément le même pouvoir que la cellule mésenchymateuse indifférenciée et que, par conséquent, comme elle, est omnipotente au point de vue hémopoïétique. Bien qu'élément fixe, elle conserve donc des caractères embryonnaires (*Oberling* et *Guérin*). Pour avoir constaté ces phénomènes de différenciation dans de nombreux réticulosarcomes ou réticuloses, *Oberling*, *Oberling* et *Raileanu*, *Craciun* et *Ursu*, *Ungar*, *Oliveira*, *Lübbers* défendent cette thèse non sans succès. *Oberling* dans son cas VII des réticulosarcomes de la moelle osseuse a vu « des éléments réticulaires qui tendent à s'individualiser et qui évoluent incontestablement vers la lignée myéloïde ». Il faut se rendre compte qu'il ne s'agit ici que d'une interprétation: en effet, loin de contester la présence d'éléments myéloïdes aux abords immédiats du tissu néoplasique ou même dans les mailles du réticulum, je pense que pour parler d'évolution il faut faire faire un pas que l'on peut à bon droit hésiter de faire, car, ainsi que le souligne *Apitz* et que l'avait déjà constaté *Richter*, on ne rencontre pas de véritables formes transitoires. D'autre part *Roessle*, *Roulet* et *Apitz* n'admettent pas qu'une cellule aussi différenciée que la cellule réticulaire (puisqu'elle produit des fibrilles et est capable de phagocytose) ait encore la faculté de former des éléments aussi différents que les cellules sanguines, faculté qu'on ne peut attribuer qu'à des éléments primitifs et indifféren-

ciés. Enfin dernière critique de la théorie d'*Oberling*: *Apitz* ne s'explique pas pour quelle raison le réticulosarcome dans son type associé n'est pour ainsi dire jamais combiné qu'à une seule forme de leucémie (soit myéloïde soit lymphatique), alors que si la cellule réticulaire était vraiment omnipotente, on devrait rencontrer plus souvent des formes associées *mixtes*; les observations sont peut-être encore trop peu nombreuses. *Lübbers* a publié un cas de réticulose leucémique polyblastique où l'on rencontre une hyperplasie diffuse du tissu réticulaire ainsi qu'à différents stades d'évolution des érythrocytes, des myélocytes, des lymphocytes et des monocytes. En résumé, on peut admettre que les arguments opposés aux théories des unitaristes ne sont pas sans valeur.

Les «*dualistes*» tels que *Naegeli*, *Sternberg*, *Ogata*, ne considèrent le tissu réticulo-endothélial que comme un appareil de soutien n'ayant aucune activité hémopoïétique; les lignées lymphatique et myéloïde appartiennent à des systèmes indépendants, les monocytes n'étant qu'une variété myéloïde. *Kiyono* et *Schilling* admettent le «*trialisme*», c'est-à-dire qu'ils comptent le monocyte comme une formation d'origine réticulaire.

Considérons maintenant en grandes lignes deux autres processus morbides du tissu réticulo-endothélial:

1. *La leucémie à monocytes*: elle est aussi rare que discutée. Ceux qui admettent l'origine réticulaire du monocyte (*Craciun* et *Ursu*, *Kiyono*, *Schilling*) la considèrent comme une forme à part et bien définie, alors que les partisans du «*dualisme*» pensent que les éléments monocytaires ne sont en réalité que des myéloblastes monocytoïdes, cellules que l'on rencontre parfois au début d'une leucémie à myéloblastes (*Naegeli*). D'autre part, on a parlé dans plusieurs cas de «*leucémie à monocytes*» alors qu'il ne s'agissait que de septicémie présentant une forte monocytose (*Naegeli*): on n'y rencontrait en effet que des éléments adultes, ce qui en soi ne justifie nullement le diagnostic de leucémie.

2. *Les réticuloses*: *Oberling* et *Guérin* en ont donné une définition très précise: «Seuls méritent d'être retenus dans ce groupe les processus morbides, qui, à l'heure actuelle, ne peuvent être définis autrement que par les phénomènes prolifératifs des éléments réticulo-endothéliaux qui en forment le principal substratum histo-pathologique». Ainsi, on ne doit pas compter au nombre des réticuloses les proliférations des cellules réticulaires que l'on observe soit au cours de troubles du métabolisme («*réticulose de blocage*» dans la classification d'*Uehlinger*) soit au cours de maladies infectieuses à étiologie connue («*réticulose de réaction infec-*

tieuse» d'*Uehlinger*, dans la fièvre typhoïde par exemple). *Oberling* et *Guérin* distinguent d'une part les «réticuloses pures» caractérisées par une prolifération systématisée des éléments réticulaires et dans lesquelles on note constamment une anémie orthochrome ainsi qu'une leucocytose d'importance variable pouvant atteindre parfois 26 000 leucocytes; chez les nourrissons, elles s'accompagnent de symptômes de diathèse hémorragique. Le tableau clinique rappelle celui de processus infectieux à évolution presque toujours rapidement fatale. D'autre part il existe des «réticuloses associées» quand elles se combinent avec d'autres affections du système hémopoïétique ou réticulo-endothélial (leucémie, réticulosarcome).

L'association «réticulose-leucémie», que celle-ci soit myéloïde comme dans le cas de *Bykowa* ou lymphatique comme dans celui de *Richter*, n'est pas nécessairement une preuve du caractère totipotent de la cellule réticulaire mais peut très bien être interprétée comme «l'expression d'une interdépendance organique (*Zusammengehörigkeit*)» (*Apitz*). En effet, un cas frappant décrit par *Roessle* vient soutenir cet argument: il s'agit d'une leucémie lymphoïde avec infiltration lymphocytaire de la peau seule et sans participation des ganglions; juste sous l'épiderme on constate de nombreux infiltrats lymphocytaires ainsi qu'un réticulum à fibrilles argyrophiles. Comme on ne trouve pour ainsi dire pas de lymphoblastes, il est difficile d'attribuer un pouvoir lymphopoïétique aux cellules réticulaires; leur présence doit plutôt être considérée comme «eine Wiederholung des Bauprinzips des Mutterbodens» (*Apitz*).

Enfin certaines réticuloses associées peuvent être caractérisées par une évolution maligne, en ce sens qu'il est apparu au cours de la maladie un réticulosarcome (*Roulet, Ungar, Ahlström, Benecke*).

Pour terminer rappelons les images de réticulose relativement circonscrite qu'on rencontre parfois dans la moelle osseuse (cas 1 de ce travail) et dans la rate en cas de réticulosarcome plus ou moins généralisé et que *Roulet* a considérées comme des débuts de métastase histohomologue.

Nous voyons ainsi qu'il existe différents degrés dans les affections du tissu réticulo-endothélial: tout d'abord les leucémies à monocytes (pour autant qu'on rejette les critiques de *Naegeli* et les théories des «dualistes»), puis les réticuloses et enfin les réticulosarcomes. On est également frappé par le parallélisme qu'on peut établir (*Roessle*) d'une part entre les leucémies à monocytes et les leucémies lymphatique ou myéloïde, d'autre part entre les réticuloses et les lymphadénoses aleucémiques ainsi qu'entre les réticulosarcomes et les lymphosarcomes. Toutefois il

faut bien se rendre compte que la réalité n'est pas aussi schématique et que souvent on constate des formes transitoires ou des formes combinées. C'est ici précisément qu'*Apitz* qui veut considérer les leucémies comme de véritables néoplasmes, vient apporter un jour nouveau dans toutes ces questions: leucémie à monocytes, réticulose et réticulosarcome ne seraient ainsi que différentes formes néoplasiques d'un même tissu! Pourtant le caractère de certaines réticuloses pures est loin d'être définitivement éclairci même à l'aide de cette ingénieuse théorie: les adénopathies multiples apparaissant simultanément, la prolifération diffuse des cellules réticulaires font penser plutôt à une maladie systématisée tandis que l'évolution extrêmement rapide, les poussées de température et la leucocytose relativement modérée parlent plus en faveur d'un processus infectieux (*Oberling et Guerin*).

IV. Quelques questions de diagnostic différentiel.

Disons d'emblée que ce n'est pas tant le réticulosarcome en lui-même qui pose des problèmes de diagnostic différentiel que chacun de ses quatre types morphologiques.

a) *Ganglions lymphatiques.*

Le *lymphosarcome*, qu'il présente soit des éléments bien différenciés soit des variétés cellulaires plus jeunes rappelant des lymphoblastes et lui donnant un aspect quelque peu polymorphe, se distingue facilement du réticulosarcome; les cellules à cytoplasme clair de ce dernier, leur noyau à fin réseau de chromatine, enfin la présence de fibres précollagènes suffisent à prouver la nature réticulaire du néoplasme.

Le *réticulo-endothéliosarcome* offre parfois des images qui peuvent faire penser à un réticulosarcome; en effet les cellules de ces deux néoplasmes présentent bien des analogies. Pourtant l'aspect angiomateux, les nombreuses formations tubulaires ou cavitaires tapissées de cellules néoplasiques bourgeonnant dans la lumière, signent le diagnostic de réticulo-endothéliosarcome (*Oberling, Craciun et Ursu*).

Le *lymphogranulome de la maladie de Hodgkin* offre dans ses formes dites «atypiques» certaines ressemblances avec le type polymorphe du réticulosarcome. *Abrikossof* avait déjà souligné que la plupart de ces formes atypiques n'avaient en réalité rien à voir avec la maladie de Hodgkin. *Sternberg* a insisté pour que ne soit posé le diagnostic de lymphogranulomatose qu'en présence d'une image histologique caractérisée par un tissu de granulation où, à côté d'une certaine prolifération réticulaire,

on rencontre non seulement des cellules géantes mais encore et toujours aussi bien des polynucléaires éosinophiles et des plasmocytes que des histiocytes et des fibroblastes. Mais c'est à *Ahlström* que revient le mérite d'avoir écarté une fois pour toutes le diagnostic de lymphogranulomatoase atypique en définissant le «type polymorphe» du réticulosarcome. Ainsi d'après cet auteur, celui-ci présente des cellules de caractère blastomateux dont le cytoplasme contient parfois des gouttelettes lipodiques qu'on ne voit jamais dans les cellules réticulaires du lymphogranulome; les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes y font en général défaut; on se trouve en présence d'une prolifération très dense d'éléments réticulaires où les cellules géantes abondent et présentent des monstruosité nucléaires étonnantes; l'image histologique du réticulosarcome polymorphe est pour ainsi dire «une grotesque caricature» (*Ahlström*) du lymphogranulome.

La biopsie d'une adénopathie chronique peut parfois donner une image de *réticulose pure*; il s'agit alors de penser également à la possibilité d'un début de réticulosarcome primitif ou peu différencié; des mitoses atypiques, de gros nucléoles pycnotiques sont alors les seules manifestations du néoplasme.

b) *Formations lymphoïdes* (naso-pharynx, amygdales)

Ici encore il y a lieu de citer le *lymphosarcome*.

Quant au «*transitional cell carcinom*», il faut le considérer comme un carcinome indifférencié, anaplasique et dérivant d'un épithélium pavimenteux (*Schinz* et *Baumann-Schenker*): son aspect est souvent assez semblable à celui d'un réticulosarcome et là encore la présence de fibrilles argyrophiles serrées dont on peut dire avec certitude qu'elles ont été formées par les cellules néoplasiques et qu'elles n'appartiennent nullement au tissu lymphoïde préexistant, est décisive pour le diagnostic.

Les *carcinomes lympho-épithéliaux* sont à l'heure actuelle très discutés; *Ahlström* croit que le lympho-épithéliome *type Regaud* en raison de son aspect nettement épithélial doit être associé au «transitional cell carcinom», tandis que le lympho-épithéliome *type Schmincke* qui présente une espèce de trame cellulaire enfermant de nombreux lymphocytes, ne serait en réalité qu'un réticulosarcome.

Restent encore à envisager dans le diagnostic différentiel des tumeurs du naso-pharynx, des néoplasmes de caractère extrêmement primitif auxquels *Fischer-Wasels* a donné le nom de «*méristome*» (voir à ce sujet la thèse de *M. Lüdin*).

V. *Réticulosarcome et formule sanguine*

Dans un cas de réticulosarcomatose, *Carere-Comes* et *Bongini* avaient noté une monocytose nettement exagérée qui s'accroissait encore après injection intramusculaire de 1 mg. d'adrénaline. Cette observation nous a incité à revoir les formules sanguines de 10 de nos cas; nous avons distingué trois groupes, considérant comme facteurs déterminants d'une part le nombre total des globules blancs et d'autre part le % des monocytes; il n'a été tenu aucun compte de la lymphopénie relative qui s'observe dans neuf cas sur dix et qui par conséquent est presque constante.

Dans le *premier groupe* qui comprend 4 cas, nous notons que le nombre des monocytes varie de 3,0 à 6,3 %, tandis que celui des globules blancs est toujours supérieur à 8000. S'il y a parfois une forte leucocytose, celle-ci s'explique par l'apparition d'une maladie intercurrente. La lymphopénie relative est constante, variant entre 2,0 et 8,7 %. Dans les 4 cas le réticulosarcome est généralisé avec dans 3 cas participation de la rate au processus néoplasique. En conclusion, *à part la lymphopénie*, il n'existe pas de modification profonde de la formule sanguine qui puisse être mise en rapport avec le néoplasme.

Dans le *deuxième groupe*, nous avons 3 cas caractérisés d'abord par une leucopénie ne dépassant jamais 5600 globules blancs et enfin par une légère monocytose allant jusqu'à 15 %. Un cas ne présente pas la lymphopénie généralement observée, tandis que dans les 2 autres il y a chute brusque du nombre des lymphocytes qui une fois tombe de 25,7 à 3,3 %, et l'autre de 10,3 à 0,7 %. Dans la rate on n'a constaté tant à l'examen macroscopique que microscopique ni métastase ni prolifération des éléments réticulaires.

Le *troisième groupe* est sans doute le plus intéressant, parce qu'on peut y constater que la leucopénie et la monocytose s'accroissent au fur et à mesure que le processus néoplasique s'étend à de nouveaux paquets ganglionnaires.

Cas 597/43: réticulosarcome généralisé aux ganglions thoraciques et abdominaux. Métastases dans le foie. Prolifération réticulaire diffuse avec cellules géantes dans la rate. Exitus: 3. 7. 1943.

Date:	12.2	22.3	10.4	17.4	21.5	18.6
Glob. blancs	9700	8500	5000	3800	2900	2300
Monocytes %	3,7	4,7	4,3	7,3	10,3	12,0

Dans deux autres cas on constate les mêmes phénomènes mais de façon un peu moins frappante (cf. cas 2 de ce travail). Dans les trois cas de ce dernier groupe, le réticulosarcome était généralisé et la rate présentait toujours soit de gros nodules néoplasiques soit de petites métastases histo-homologues.

En conclusion, il se peut qu'il existe un rapport précis entre les modifications de la formule sanguine et le réticulosarcome; nous n'osons encore l'affirmer: d'autres observations, de plus vastes statistiques, enfin l'examen périodique de la formule sanguine au cours de la maladie permettront peut-être de l'établir. Ce sera alors un grand pas de fait dans la connaissance du système réticulo-endothélial.

Conclusion

Nous avons tenté dans ce travail de donner un résumé des questions qui touchent au réticulosarcome. Nous avons vu que ce néoplasme est plus fréquent, qu'on pourrait le croire puisqu'un sarcome sur quatre est un réticulosarcome d'après les statistiques de l'institut d'anatomie pathologique de l'Université de Bâle. Il ne semble pas, d'après ce que nous avons vu, qu'il se localise de préférence à la moitié supérieure du corps, ainsi qu'on l'a souvent prétendu. Ses 4 types se distinguent aisément tant des autres néoplasmes du tissu lymphatique que du lymphogranulome de Paltauf-Sternberg dans la maladie de Hodgkin. Enfin nous avons constaté différentes modifications de la formule sanguine qui mériteraient encore d'être examinées de plus près sur base d'une plus vaste statistique.

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde versucht, alle die das Retothelsarkom betreffenden Fragen zusammenzufassen. Es wurde darauf hingewiesen, daß diese bösartige Geschwulst viel häufiger vorkommt, als man glauben könnte: so kommt, laut Statistik der pathologisch-anatomischen Anstalt der Universität Basel, ein Retothelsarkom auf 4 Sarkome. Wie in dieser Arbeit ausgeführt wird, scheint der Tumor nicht, wie es oft behauptet wurde, die Lymphknotengruppen der oberen Körperhälfte zu bevorzugen. Seine vier verschiedenen Typen lassen sich sowohl von anderen Geschwulstarten des lymphatischen Gewebes als auch vom Lymphogranulom unterscheiden. Am Schluß der Arbeit sind noch einzelne Veränderungen im Blutbild erwähnt, denen man noch mehr Aufmerksamkeit an Hand ausgedehnter Kasuistik schenken sollte.

Summary

This paper attempts to summarize the questions regarding reticulosarcoma. It is pointed out, that these malignant tumours are more frequent than is generally thought; according to the statistics of the Pathological Institute of the University of Basle, one reticula-sarcoma is found in 4 sarcomata. As described in this paper, the tumour does not seem to affect in preference the lymphnode groups of the upper half of the human body, as often stated. Its four different histological types can be differentiated from the other tumour types of the lymphatic tissue, as well as from lymphadenoma. The paper concludes with the description of some changes of the blood count, which should be investigated further by the study of a greater number of clinical cases.

Riassunto

Nel lavoro seguente si raggruppano i problemi concernenti il reticulosarcoma. Questo tumore appare più sovente di quanto ammesso, poichè, secondo la statistica dell'istituto di anatomia patologica dell'Università di Basilea, appare una volta ogni quarto sarcoma. Non ci sembra che si localizzi preferibilmente, come sinora preteso, nella parte superiore del corpo. I quattro differenti tipi morfologici del reticulosarcoma si lasciano distinguere con relativa facilità dagli altri neoplasmi del sistema linfatico come pure dal linfogranuloma di Hodgkin. In ultima analisi abbiamo osservato diverse modificazioni del quadro ematico che meritano una maggiore attenzione fondata su una più ampia casuistica.

Bibliographie

- Abrikossoff, A.: Virchow's Arch. 275, 505, 1929. — Ahlström, C. G.: Virchow's Arch. 301, 49, 1938. — idem: Act. path. et microbiol. scand. XVI, 401, 1939. — idem: Beitr. path. Anat. 108, 169, 1943. — Apitz, K.: Virchow's Arch. 299, 1, 1937. — idem: Virchow's Arch. 304, 65, 1939. — Benecke, E.: Virchow's Arch. 286, 693, 1932. — Bykova, O.: Fol. haemat. (Leipzig), 43, 1931. — Carere-Comes et Bongini: Arch. pat. et clin. XXII, 1941. — Craciun, E. C.: Trav. prés. V. Congr. nat. chir. Bucarest, 1934. — idem: Bull. acad. méd. Roumanie I, 1, 1936. — Craciun, E. C. et Ursu, Al.: Bull. ass. franç. et cane. XXII, 1933. — Döring, G.: Beitr. path. Anat. 101, 348, 1938. — Downey, H.: Haematologica (Palermo) 3, 431, 1922. — Fischer-Wasels, B.: Hdb. norm. u. path. Physiol., Berlin, 1926. — Ghon, A. et Roman, B.: Frankf. Z. Path. 19, 1, 1916. — Gloggenießer, W.: Virchow's Arch. 306, 506, 1940. — Goormaghtigh, N.: C. r. Soc. Biol., Paris 92, 457, 1925. — idem: Rev. belge Sc. méd. 3, 1931. — Hellmann, H.: Hdb. mikr. Anat. VI, 1, 1931. — Huguenin, Vernès et Denniel: Bull. ass. franç. ét. cancé. XXII, 1933. — Kundrat: Wiener klin. W. 12, 1893. — Lübbers, P.: Virchow's Arch. 303, 21, 1939. — Lüdin, M.: Pract.

oto-rhino-laryng. IX, 148, 1947. — *Naegeli, O.*: Blutkrankh. u. Blutdiagn. 5. éd. 1931. — *Oberling, Ch.*: Bull. ass. franç. ét. canc. XVII, 1928. — *Oberling et Raileanu*: Bull. ass. franç. ét. canc. XXI, 1932. — *Oberling et Guérin*: Le Sang, biol. et path. VII, 1934. — *Ogata*: Jap. J. med. sc. Path. IV, 1940. — *Oliveira, G. de*: Virchow's Arch. 298, 464, 1937. — *Orsós, F.*: Beitr. path. Anat. 75, 15, 1926. — *Richter, M. N.*: Amer. J. Path. IV, 1928. — *Roessle, R.*: Virchow's Arch. 275, 310, 1929. — idem: Beitr. path. Anat. 103, 385, 1939. — *Roulet, F.*: Virchow's Arch. 277, 15, 1930. — idem: Virchow's Arch. 286, 702, 1932. — idem: Schweiz. Z. Path. u. Bact. X, 88, 1947. — *Schinz et Baumann-Schenker*: Fortschr. Röntgenstr. 53, 560, 1936. — *Sternberg, C.*: Ergebn. allg. Path. XXX, 1, 1936. — *Uehlinger, E.*: Beitr. path. Anat. 83, 719, 1929. — *Ungar, E.*: Beitr. path. Anat. 91, 59, 1933. — *Verhagen, A.*: Zeitschr. f. Krebsforschung 50, 1940. — *Waugh*: Amer. J. Path. X, 1934.

